



Fitoterápicos candidatos a combater sintomas da COVID-19 e seus possíveis mecanismos de ação

Phytotherapics candidates to combat symptoms of COVID-19 and its possible mechanisms of action

Dante F. Oliveira; Anna Luísa R. de Godoy; Victor Cavalaro; Leonardo M. Bella; Carlos R. Oliveira*

Universidade Anhembi Morumbi, Escola de Ciências da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

***Autor correspondente:** Carlos Rocha Oliveira. ORCID: 0000-0001-8634-2850

Universidade Anhembi Morumbi, Faculdade de Medicina, Avenida Deputado

Benedito Matarazzo 6070, São José dos Campos, SP, Brasil, 12230-002.

Telefone: +55 12 99733-7376

E-mail: carlos.oliveira@laureate.com.br; carlos@iooe.org.br

Recebido: 25/07/20; Aceito: 15/10/20

Citar: OLIVEIRA, D.F.; GODOY, A.L.R.; CAVALARO, V.; BELLA, L.M.; OLIVEIRA, C.R. Os derivados da *Cannabis sativa* têm potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19? Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 10-19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.4-2>

RESUMO

O sistema respiratório fornece oxigênio e promove a eliminação do dióxido de carbono para a manutenção dos tecidos e das reações metabólicas. O novo coronavírus (Sars-CoV 2) acomete principalmente o sistema respiratório e causa sintomas como: febre, tosse seca, fadiga muscular, produção de escarro, encurtamento da respiração, irritação na garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, calafrio, náusea ou vômito, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival. Apesar de ter causado muitas mortes no mundo, ainda não existe um tratamento eficaz para a doença. No entanto, outras alternativas estão sendo buscadas para tratar os sintomas causados pelo vírus. A revisão bibliográfica do presente estudo teve como objetivo identificar fitoterápicos com potencial para tratar e/ou aliviar os sintomas da COVID-19, assim como descrever seus possíveis mecanismos de ação. Foram selecionados sete gêneros de plantas utilizadas para condições que afetam o sistema respiratório: *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza uralensis*; *Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng. As propriedades das espécies abordadas demonstram que são plantas com potencial para utilização no tratamento de sintomas da COVID-19.

Palavras-chave: Sistema respiratório; Sintomas; Doença; Fitoterápicos; Tratamento.

ABSTRACT

The respiratory system supplies oxygen and promotes the elimination of carbon dioxide for the maintenance of tissues and metabolic reactions. The new coronavirus (Sars-CoV 2) mainly affects the respiratory system and causes symptoms such as: fever, dry cough, muscle fatigue, sputum production, shortness of breath, throat irritation, headache, myalgia or arthralgia, chills, nausea or vomiting, nasal congestion, diarrhea, hemoptysis and conjunctival congestion. Although it has caused many deaths worldwide, there is still no effective treatment for the disease. However, other alternatives are being sought to treat the symptoms caused by the virus. The literature review of the present study aimed to identify herbal medicines with the potential to treat and / or alleviate the symptoms of COVID-19, as well as to describe its possible mechanisms of action. Seven genera of plants used for conditions that affect the respiratory system were selected: *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus*



citriodora; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza uralensis*; *Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng. The properties of the species addressed demonstrate that they are plants with potential for use in the treatment of symptoms of COVID-19.

Keywords: Respiratory system; Symptoms; Disease; Phytotherapies; Treatment.

INTRODUÇÃO

O sistema respiratório é responsável por assegurar a concentração de oxigênio no sangue e por remover dióxido de carbono dos tecidos para que as necessidades metabólicas do corpo possam ser supridas (HADDAD; SHARMA, 2020). Esse sistema é dividido em duas partes. O trato aéreo superior é constituído pelo nariz externo, cavidades nasais, faringe, laringe e parte superior da traqueia. Já o trato aéreo inferior é formado pela traqueia, pulmões, pleura e tecido muscular. Cada um dos pulmões é constituído por brônquios, bronquíolos e alvéolos, e é no interior do alvéolo que ocorre a hematose (HADDAD, SHARMA, 2020).

O oxigênio entra no corpo pelo nariz. Em seguida, percorre a faringe, a laringe e a traqueia, cujas bifurcações originam os brônquios que se ramificam em bronquíolos. O oxigênio passa pelos bronquíolos e encontra os alvéolos. Durante a inspiração, o oxigênio entra nos alvéolos para ser transportado para corrente sanguínea. Enquanto isso, o dióxido de carbono é liberado nos alvéolos e eliminado pelos pulmões pelas veias durante a expiração. O sangue rico em oxigênio é enviado até o coração para ser bombeado para todo o corpo através da artéria aorta (HALL, GUYTON, 2017).

O sistema respiratório possui uma barreira mecânica que ajuda na proteção contra infecções, na filtração do ar e no transporte mucociliar (HADDAD, SHARMA, 2020). Mesmo com a barreira mecânica, o sistema respiratório pode sofrer agressão de agentes patogênicos causadores de doenças respiratórias devido ao contato com o meio externo.

Em 2006, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a Aliança Global Contra Doenças Respiratórias Crônicas (GARD) com o objetivo de melhorar a vida das pessoas afetadas por doenças respiratórias crônicas e agudas pelo agrupamento de conhecimentos de organizações, instituições e agências nacionais e internacionais.

De acordo com a GARD, as doenças respiratórias que mais causam mortes no mundo são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, infecções agudas do trato respiratório inferior, tuberculose e câncer de pulmão. Além disso, existem outras doenças cuja carga para a saúde coletiva é grande, mas bem menos quantificada como transtornos respiratórios do sono, hipertensão pulmonar, doenças pulmonares ocupacionais e pneumonia.

Em 2019, na província Hubei localizada na China, surgiram casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Após análises bioinformáticas, foi constatado que a pneumonia tinha sido ocasionada por um vírus responsável por causar doenças respiratórias em animais e humanos (GLASS et al., 2004) da linhagem Beta Coronavírus 2B da família *Coronaviridae* (WHO, 2020) e que apresentava proximidade de 96% a cepa de coronavírus tipo Sars-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave).

Devido ao crescente número de casos de pneumonia severa, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia do novo Coronavírus (Sars-CoV-2). De acordo com publicação da OMS, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), lançada em fevereiro de 2020, os sintomas do novo Coronavírus não são específicos



e a doença pode variar de quadros assintomáticos a desenvolvimento de pneumonia severa e morte, porém, os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca, fadiga muscular, produção de escarro, encurtamento da respiração, irritação na garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, calafrio, náusea ou vômito, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival. Apesar da capacidade da doença de causar sintomas no sistema respiratório, pode também desenvolver quadros relacionando a outros órgãos e sistemas como sistema cardíaco, gastrointestinal, hepático, renal e neurológico, causando manifestações nos sentidos olfativo, gustativo, ocular, cutâneo e alterações no sistema imunológico.

A COVID-19 tem causado muitas mortes no mundo e por isso tem impulsionado muitos estudos para conter sua progressão. Na busca por um tratamento efetivo, a cloroquina e a hidroxicloroquina, medicamentos usados no tratamento de malária e de doenças reumáticas, se tornaram opções possíveis por apresentarem efeito antiviral promissor *in vitro*, no entanto não foram traduzidos em estudos *in vivo* significativos. Além disso, estudos que estavam em andamento foram interrompidos ou cancelados gerando mais incerteza sobre o uso desses medicamentos (HASHIM et. al, 2020).

Devido à dificuldade de encontrar um tratamento efetivo, outras alternativas estão sendo buscadas na tentativa de amenizar os sintomas e auxiliar no tratamento dos infectados. Uma alternativa de tratamento dos sintomas pode ser o uso dos medicamentos fitoterápicos que principalmente tenham compatibilidade com o sistema respiratório e que possuam efeitos anti-inflamatório e antiviral.

A fitoterapia acompanha as civilizações desde os primórdios e, em muitos casos, como único recurso disponível (AMOROSO, 2002). A partir da melhor compreensão das propriedades dos vegetais e do seu uso, houve avanço no desenvolvimento dos medica-

mentos utilizados na medicina contemporânea e cartesiana (BOTSARIS, MACHADO, 1999). Existem registros do uso de plantas medicinais na China (2838 - 2698 a.C.) quando o Imperador ShenNung catalogou 365 plantas medicinais e venenos vegetais incrementando o primeiro herbário conhecido. Na Índia, por volta de 1.500 a. C., o médico hindu Susruta já tinha conhecimento de 760 plantas medicinais (VALE, 2002). No Brasil, o uso terapêutico das plantas é baseado nas culturas indígenas, africanas e europeias (SANTOS et al., 2011).

O Ministério da Saúde brasileiro tem incentivado a incorporação de práticas complementares de cuidado no Sistema Único de Saúde (SUS) de forma eficaz e segura, entre elas, a implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006a) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006b), e posteriormente, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2009).

Baseado no Memento Fitoterápico (2016) e Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2018), esse estudo buscou encontrar fitoterápicos que pudessem auxiliar no tratamento e alívio dos sintomas da COVID-19 e descrever, sempre que possível, seus mecanismos de ação. Foram selecionados sete gêneros de plantas que são utilizadas na medicina popular para condições que afetam o sistema respiratório: *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza auralensis*; *Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng. As indicações dos fitoterápicos variam entre anti-inflamatória, antiespasmódica, antisséptica, antitussígena, antiviral, broncodilatadora, imunoestimulante, imunomoduladora e atuam em algumas das doenças respiratórias crônicas mais comuns, combatendo infecções como Influenza tipo A e B, Vírus



Sincicial Respiratório (VSR) e atuando em casos de asma e bronquite.

METODOLOGIA

A busca foi feita por extração de dados: *MEDLINE*, *WEB OF SCIENCE*, *SCIELO*, Biblioteca *COCHRANE* por artigos sintetizados a partir dessas palavras [plant OR phytomed OR extract OR herbal OR medicinal (OR specific name plants)], demilitada a human OR clinicialtrial OR randomized controlled trial OR review e à língua inglesa. Os critérios de inclusão foram: estudos

randomizados, comparativos e duplo-cegos.

RESULTADOS

Baseado no Memento Fitoterápico e no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, sete plantas foram selecionadas por atuarem em quadros inflamatórios respiratórios e por combater atividade viral o que pode ser uma forma de tratamento dos sintomas da COVID-19. Os principais efeitos observados estão descritos na Quadro 1.

Quadro 1: Principais efeitos observados para os fitoterápicos que atuam em quadros inflamatórios respiratórios.

Fitoterápico/Vegetal	Princípio ativo	Ação
<i>Allium sativum</i> L.	Alicina, cisteína.	Anti-inflamatória (SÁNCHEZ-SÁNCHEZ et al, 2020), antiviral (BRADLEY, 1992; ALONSO, 2007) e imunoestimulante (ESFANDIARI et al., 2013).
<i>Echinacea angustifolia</i> (DC). Hell, <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench., <i>Echinacea pallida</i> (Nutt.) Nutt. (Equinácea)	Ácido chicórico, ácido caftárico, alcaloides, equinaceína, fitoesteróis, mucopolissacarídeos.	Anti-inflamatória (HANDA et al., 1992; WOELKART et al., 2006; SCHAPOWAL et al., 2009), antiviral (WACKER e HILBIG, 1978; BODINET, 2002a; 2002b; PLESCHKA et al., 2009; SCHAPOWAL et al., 2009), imunoestimulante (KIM et al., 2002; BODINET et al., 2002a; SCHAPOWAL et al., 2009).
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>Eucalyptus citriodora</i> (Eucalipto)	Eucaliptol, hiperosídeo, quercetina.	Anti-inflamatória (LEUNG, FOSTER, 1996; CIMANGA et al, 2002), antisséptica (LEUNG, FOSTER, 1996; CIMANGA et al, 2002), antioxidante (LEUNG, FOSTER, 1996; CIMANGA et al, 2002).
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (Alcaçuz)	Flavonoides (glabridina, glabreno e licoisoflavona B), saponinas, polissacarídeos, glicirrizina.	Anti-inflamatória (HIKINO, 1985; SAN LIN, 1994; LÓPEZ LUENGO, 2008), antiviral (SHINADA et al., 1986), antitussígena (HIKINO, 1985; SAN LIN, 1994), imunomoduladora (ACHARYA et al.; 1993; BORDBAR et al., 2012).
<i>Illicium verum</i> Hooker. (Anis-estrelado)	Trans-anetol.	Anti-inflamatória (SUNG et al., 2012).
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq. (Chambá)	Cumarinaumbeliferona, taninos e flavonoides.	Anti-inflamatória, broncodilatadora (LEAL et al., 2000).
<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (Guaco)	Cumarinas, sesquiterpenos e diterpenos.	Anti-inflamatória (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010), antitussígena, antiespasmódica (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010), broncodilatadora (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010) e febrífuga (LOW et al., 1999).



O extrato de *Allium sativum* L., conhecido popularmente como alho, é constituído por vários componentes como água, carboidrato, proteína, aminoácidos, organosulfurados e fibra. Estudos realizados com *Allium sativum* L. demonstraram estímulo da atividade fagocitária dos macrófagos, aumentando a atividade de células *natural killer*, linfócitos, interleucina (IL) 2, fator de necrose tumoral (TNF) α e interferon (IFN) γ (LAMM e RIGGS, 2001; KASUGA et al. 2001). A atividade antioxidante e potencializadora da imunidade por eliminação dos radicais livre se dá principalmente pelo composto cisteína (ESFANDIARI et al., 2013). Em estudos *in vitro*, o extrato de alho atua na subpopulação celular de linfócitos auxiliares T (Th1) promovendo diversificação das células T CD4⁺, estimulando a citocina IFN, ativando os macrófagos, levando ao aumento da produção de óxido nítrico (NO), efetuando o combate ao microrganismo invasor. A estimulação fagocitária de macrófagos, a estimulação de linfócitos, a inibição da síntese de RNA e a indução da diminuição de citocinas pró-inflamatórias são ações que estão relacionadas ao composto alicina e que podem descrever o possível mecanismo de ação da atividade anti-inflamatória do alho (SÁNCHEZ-SÁNCHEZ et al, 2020). Além disso, a alicina possui ação antiviral (BRADLEY, 1992; ALONSO, 2007).

Apesar da atuação mais lenta em comparação aos antibióticos sintéticos, o *Allium sativum* L. pode ser utilizado por tempo prolongado e apresenta menor potencial para o aparecimento de reações adversas, além de proporcionar uma redução na seleção de cepas de micro-organismos resistentes (ALONSO, 2007). Esse resultado poderia justificar o uso em casos de COVID-19 devido a série de síndromes clínicas hiperinflamatórias como linfocitose hemofagocítica (LHH), síndrome de ativação macrófágica, síndrome semelhante à ativação macrófágica na sepse e síndrome de liberação de citocinas (RIPHAGEN, et al, 2020). Embora não exista uma descrição precisa sobre o mecanismo de ação do alho na estimulação

do sistema imunológico e poucos estudos acerca da resposta imunológica da pneumonia em casos de COVID-19, o extrato do alho pode ser visto como uma opção para potencializar a resposta imunológica.

Echinacea angustifolia D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*, são popularmente conhecidas como equinácea, e são compostas por polissacarídeos, glicoproteínas, alcaloides, ácido chicórico, glicosídeos do ácido fenilcarbônico, resina, óleo essencial, mucopolissacarídeos, entre outros. A ação estimulante do sistema imune tem sido atribuída aos mucopolissacarídeos (heteroglicanos). Houve aumento da produção de leucócitos e de linfocinas e dos níveis séricos de properdina, estímulo à produção de IFN, inibição da hialuronidase e aumento da atividade fagocítica de macrófagos. Esses resultados foram confirmados *in vitro* e *in vivo* com a fração polissacarídica em forma de extrato aquoso atuando sinergicamente com o ácido chicórico, as alcaloides (ou alquilamidas) e as glicoproteínas (KIM et al., 2002, BODINET et al., 2002a).

As alcaloides atuam no sistema imunológico por estímulo do receptor canabinoide CB-2 gerando um efeito imunoestimulante e anti-inflamatório (SCHAPOWAL et al, 2009). Além disso, os fitoesteróis, a equinácea e os mucopolissacarídeos também demonstraram propriedades anti-inflamatórias em estudos farmacológicos (HANDA et al., 1992). As alcaloides demonstraram capacidade de inibir *in vitro* as enzimas 5-lipoxigenase e cicloxigenase, reforçando as evidências de que elas são capazes de inibir a síntese de prostaglandinas (HANDA et al., 1992). Em modelos de indução de inflamação com lipopolissacarídeos, as células tratadas com extrato padronizado de *E. purpurea* (alcaloides de maior potência do que foram encontradas na *E. angustifolia*) produziram TNF- α dentro do padrão esperado, enquanto que, em células não tratadas, foi observado um pico de concentração de TNF- α após o estímulo, porém com rápida diminuição dessa concentração.



Foi demonstrado que essa indução traz benefícios à competência imunológica (WOELKART et al., 2006). Os ácidos chicórico e caftárico são responsáveis pela atividade anti-hialuronidase com capacidade lesiva para a cápsula de um microrganismo (MOLINERO, 1992, FACINO et al., 1993). O ácido chicórico promoveu aumento da fagocitose celular, *in vitro* (BROWN, 1996).

Estudos realizados por Sharma et al. (2009) demonstraram que os princípios ativos (alcamidas, glicosídeos de ácido fenilcarbônico, resina, óleo essencial, mucopolissacarídeos, alcaloides pirrolizidínicos, poliacetilenos, inulina, betaína, sais minerais, açúcares reduzidos, flavonóides, entre outros) existentes no extrato de equinácea podem inibir de forma eficaz a produção de citocinas em células infectadas, levando à inibição da resposta inflamatória e ao desaparecimento dos sintomas (SHARMA et al., 2010).

O extrato padronizado de *E. purpurea* (*Echinaforce*®) é um exemplo de mistura de tinturas alcoólicas (sendo ela, 95% de parte aérea e 5% de raiz) de uso fitoterápico em casos de resfriados e gripes. Este extrato apresentou, em culturas celulares, efeito inibitório sobre o vírus da Influenza Sazonal do tipo H₃N₂, Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Influenza tipo H₁N₁, H₅N₁ e H₇N₇ (SCHAPOWAL et al., 2009). O extrato alcoólico apresentou efeito antiviral contra vírus da Influenza (WACKER e HILBIG, 1978, BODINET, 2002a; 2002b). Isso ocorre porque a equinácea impede a interação entre o vírus e o receptor de membrana da célula.

O possível mecanismo de ação se dá pela promoção de modificações espaciais na hemaglutinina, uma proteína viral que impede a adesão do vírus às células saudáveis (PLESCHKA et al., 2009). Embora seja um estudo voltado ao combate do vírus da Influenza, pode ser promissor o uso desse fitoterápico no processo inflamatório ocasionado pela infecção por Sars-CoV-2, na COVID-19.

O óleo essencial de *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*, popularmente conhecidos

como eucalipto, possui ações anti-inflamatória e antisséptica pela presença do eucaliptol que exerce efeito regulador do fator nuclear kappa B (NF-kB) e das proteínas quinases ativadas por mitoses (MAPKs) em doenças crônicas (LEUNG, FOSTER, 1996, CIMANGA et al, 2002, SEOL e KIM, 2016). O NF-kB está envolvido no controle da expressão dos genes relacionados à respostas inflamatórias, enquanto a MAPKs são vias de sinalização relacionadas a processos biológicos essenciais, incluindo controle do ciclo celular, proliferação de células, apoptose, ativação do sistema imune e proteção contra o estresse oxidativo (SEGER, KREBS, 1995). A presença dos compostos flavonoides quercetina e hiperosídeo, pode estar relacionada a uma resposta anti-inflamatória, desejada em quadros de COVID-19. Estudo *in vitro* demonstrou a atividade inibitória desses compostos sobre o vírus da Influenza A (LEUNG, FOSTER, 1996). Especificamente a quercetina, por sua atividade anti-inflamatória, atua na inibição das enzimas COX-2 e óxido nítrico sintase, além de inibir a ativação do sistema complemento, conseqüentemente, diminuindo a demanda de células inflamatórias ao endotélio e reduzindo a resposta inflamatória (FLAMBÓ, 2013).

Estudos demonstraram o efeito potencializador da função fagocitária do sistema reticuloendotelial e da estimulação da produção de interferon a partir da fração polissacarídea da raiz de *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza auralensis*, conhecidos como alcaçuz, o que pode explicar a ação imunomoduladora (ACHARYA et al., 1993). O extrato aquoso da raiz de alcaçuz associado à administração de zinco promoveu aumento do peso do baço, da contagem de leucócitos, do índice fagocítico de ratos (MAZUMDER et al., 2012). Também foi demonstrada a estimulação da maturação de linfócitos T devido a ativação de células dendríticas do baço, mais um fator que contribui com as respostas imunomoduladoras (BORDBAR et al., 2012).

A presença dos compostos flavonóides - glabridina, glabreno e licoisoflavona B - e das saponinas (na



espécie *G. uralensis*) está relacionada com as atividades anti-inflamatória e antiviral. Estes efeitos foram observados *in vitro* e *in vivo*, o que demonstra que os compostos do alcaçuz podem apresentar efeito benéfico no combate ao vírus da Influenza A e B, ocasionando a inibição da replicação do vírus e redução na liberação viral (LÓPEZ LUENGO, 2008). O efeito antiviral desses compostos foi observado em embriões de frango, onde houve inibição do desenvolvimento do vírus da gripe tipo A efeito atribuído à produção de IFN- γ (SHINADA et al., 1986).

O composto glicirrizina demonstrou atividade anti-inflamatória e antitussígena por meio do estímulo e mobilização de secreções (HIKINO, 1985; SAN LIN, 1994). A glicirrizina possivelmente pode ser responsável por modular várias vias moleculares na fisiopatologia da asma, por meio de diferentes fatores de transcrição (FOULADI et al., 2019).

A ação do alcaçuz, em relação a diminuição da frequência da tosse, pode ser relacionada aos componentes apiosídeo de liquiritina e liquiritina (KUANG et al., 2018) e isso pode representar a possibilidade de uso do fitoterápico para atenuar a tosse seca em casos de COVID-19.

O ácido glicirrízico presente na composição do *Illicium verum* Hooker., conhecido popularmente como anis-estrelado, demonstrou ter atividade sobre os sintomas de bronquite, por promover modulação de citocinas Th1/Th2, aumento de linfócitos CD4, CD25 com expressão do regulador de células T Foxp3 em ratos que tiveram administração de ovoalbumina para induzir uma sensibilização (MA et al., 2013). O extrato etanólico de anis-estrelado promoveu a inibição, em mastócitos, da secreção de histamina, IL-4, IL-6 e TNF- α . Esse efeito pode estar associado à redução do prurido e da inflamação, por diminuição dos níveis séricos de IgE, histamina, IL-6 e os fatores de adesão ICAM-a e VCAM-1, devido a presença do componente trans-anetol (SUNG et al., 2012).

O extrato etanólico das folhas de *Justicia pectoralis* Jacq., popularmente conhecido como chambá, demonstrou atividade broncodilatadora em traqueia isolada de porco da Índia. Esta atividade é atribuída à presença de cumarina umbeliferona e outros compostos como taninos e flavonóides (LEAL et al., 2000).

A planta *Mikania glomerata* Spreng., conhecida popularmente como guaco, é comumente usada como antitussígena e broncodilatadora no tratamento de afecções do aparelho respiratório como: asma, bronquite, gripe e em sintomas como rouquidão e tosse (PANIZZA, 1997) e também como febrífuga (LOW et al., 1999). Os efeitos anti-inflamatório, antiespasmódico e broncodilatador observados com o uso do guaco são atribuídos à presença das cumarinas (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010) e são reforçados pelos sesquiterpenos e diterpenos presentes no óleo essencial (SANTOS et al., 1996; RADOMSKI, 1999). As cumarinas são metabólitos secundários, derivados da via do ácido chiquímico, o qual é formado pela condensação de dois metabólitos da glicose, o fosfoenolpiruvato e a eritrose-4-fosfato (CZELUSNIAK et al., 2012). O efeito antitussígeno e broncodilatador do guaco pode estar relacionado às cumarinas por estimularem a restauração de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático, provocando broncodilatação por meio da redistribuição do Ca^{2+} (DOS SANTOS et al., 2006).

CONCLUSÃO

Embora os mecanismos de ação propostos nesta revisão não sejam totalmente descritos e compreendidos, é possível atribuir às espécies vegetais selecionadas no presente estudo, *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza uralensis*; *Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng, propriedades anti-inflamatória, antiespasmódica, antisséptica, antitussígena, antiviral, broncodilatadora, imunoes-



estimulante e imunomoduladora. Dessa forma essas espécies podem representar opções promissoras para o tratamento dos sintomas causados por agentes infecciosos, como vírus Influenza (tipo A e B), Vírus Sincicial Respiratório (VSR), assim como para o SarsCov-2, responsável pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, S. K.; DASARATHY, S.; TANDON, A.; JOSHI, Y. K.; TANDON, B. N. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from *G. glabra* in the treatment of subacute hepatic failure. *Indian Journal of Medical Research*, v. 98, p. 69-74, 1993.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira. Brasília, DF, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-b-b36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>. Acesso em: 21 set 2020.
- ALONSO, J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. 2ª ed., Rosário: Corpus, 2007.
- BODINET, C.; LINDEQUIST, U.; TEUSCHER, E.; FREUDENSTEIN, J. Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice. *Phytomedicine*, v. 9, n. 7, p. 606-613, 2002. BODINET, C.; MENTEL, R.; WEGNER, U.; LINDEQUIST, U.; TEUSCHER, E.; FREUDENSTEIN, J. Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on Influenza virus type A infection in mice. *Planta Medica*, v. 68, n. 10, p. 896-900, 2002. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/s-2002-34919>.
- BORDBAR, N.; KARIMI, M.; AMIRGHOFRAN, Z. The effect of glycyrrhizin on maturation and T cell stimulating activity of dendritic cells. *Cellular Immunology*, v. 280, n. 1, p. 44-49, 2012.
- BRADLEY, P. R. British herbal compendium. Volume 2: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth: British Herbal Medicine Association, 1992. BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, p. 60, 2006a. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 21 set 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Brasília: Ministério da Saúde, p. 92, 2006b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RENISUS – Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BROWN, D. European phytomedicines: research updates on chemistry, pharmacology and clinical application, Herbal Gram, v. 39, p. 62-66, 1996.
- BOTSARIS, A. S.; MACHADO, P. V. Introdução à fitoterapia: momento terapêutico fitoterápicos. Rio de Janeiro: Flora Medicinal, p. 8-11, 1999.
- CIMANGA, K.; KAMBU, K.; TONA, L.; APERS, S.; DE BRUYNE, T.; HERMANS, N.; TOTTE, J.; PIETERS, L.; VLIETINCK, A. J. Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils of some aromatic medicinal plants growing in the Democratic Republic of Congo. *The Journal of Ethnopharmacology*, v. 79, n. 2, p. 213- 220, 2002.
- CZELUSNIAK, K. E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D. F.; FREITAS, G. B. L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do guaco: revisão considerando Mikaniaglomerata Sprengel e Mikania laevigata Schulz Bip. ex Baker. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu*, ano 2, v. 14, 2012.
- DOS SANTOS, S.; LC Characterisation of guaco medicinal extracts, Mikania laevigata and M. glomerata, and their effects on allergic pneumonitis. *Planta Medica*, v. 72, n. 8, p. 679-684, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-931577>.
- FACINO, R. M.; CARINI, M.; ALDINI, G.; MARINELLO, C.; ARLANDINI, E.; FRANZOI, L.; COLOMBO, M.; PIETTA, P.; MAURI, P. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from Echinacea angustifolia roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. *Farmaco (Società chimica italiana)*: 1989), v. 48, n. 10, p. 447-461, 1993.
- FALLAH-ROSTAMI, F.; TABARI, M. A.; ESFANDIARI, B.; AGHAJAN-ZADEH, H.; BEHZADI, M. Y. Immunomodulatory activity of aged garlic extract against implanted fibrosarcoma tumor in mice. *North American Journal of Medical Sciences, Iran*, 2017, v. 5, p. 207-212. DOI: <https://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.109191>.
- FLAMBÓ, D. F. A. L. P. Atividades Biológicas dos Flavonoides: Atividade Antimicrobiana. 2013. Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa (Porto). Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3979/1/Projeto%20final.pdf>. Acesso em: 22 set 2020.
- FOULADI, S.; MASJEDI, M.; HAKEMI, M. G.; ESKANDARI, N. The Review of in vitro and in vivo studies over the glycyrrhizic acid as natural remedy option for treatment of allergic asthma. *The Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.18502/ijaai.v18i1.626>.
- GLASS, W. G.; SUBBARO, K.; MURPHY, B.; MURPHY, P. M. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *The Journal of Immunology*, v. 173, p. 4030-4039, 2004. DOI: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.4030>.
- HASHEM, A. M.; ALGHAMDI, B. S.; ALGAISSI, A. A.; ALSHEHRI, F. S.;



- BUKHARI, A.; ALFALEH, M.A.; MEMISH, Z.A. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: a narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 35, jun 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101735>.
- HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 13ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- HANDA, S.; CHAWLA, A.; SHARMA, A. Plants with anti-inflammatory activity. *Fitoterapia*, v. 63, p. 3-31, 1992.
- HADDAD, M; SHARMA, S. *Physiology, Lung*. Treasure Island: StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545177/>. Acesso em: 18 ago de 2020.
- HIKINO, H. *Recent research on oriental medicinal plants*. Academic Press, London, v. 1, p. 53-85, 1985.
- KIM, L.S.; WATERS, R.F.; BURKHOLDER, P.M. Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Medicine Review*, v. 7, n. 2, p. 138-149, 2002.
- KUANG, Y.; LI, B.; FAN, J.; QIAO, X.; YE, M. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 26, n. 1, p. 278-284, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.046>.
- LEAL, L.K.; FERREIRA, A.A.; BEZERRA, G.A.; MATOS, F.J.; VIANA, G.S. Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. *The Journal of Ethnopharmacology*, v. 70, n. 2, p. 151-159, maio 2000. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00165-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00165-8).
- LEUNG, A.; FOSTER, S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. New York: John Wiley & Sons, 1996.
- LÓPEZ LUENGO, M. El regaliz: actividad farmacológica, indicaciones y consejos para su uso. *OFFARM*, v. 27, n. 1, p. 66-70, 2008.
- LOW, T.; RODD, T.; BERESFORD, R. *Segredos e virtudes das plantas medicinais*. Rio de Janeiro: Reader's Digest, 1999.
- MA, C.; MA, Z.; MA, S. Immunoregulatory effects of glycyrrhizic acid extracts anti-asthmatic effects via modulation of Th1/Th2 cytokines and enhancement of CD4(+), CD25(+), Foxp3(+) regulatory T cells in ovalbumin-sensitized mice. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 148, n. 3, p. 755-762, 2013. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.021>.
- MAZUMDER, P.M.; PATTNAYAK, S.; PARVANI, H.; SASMAL, D.; RATHINAVELUSAMY, P. Evaluation of immunomodulatory activity of *Glycyrrhiza glabra* L roots in combination with zinc. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 2, n. 1, supl., p. S15-S20, 2012. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60122-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60122-1).
- MOLINERO, I. La suspensión integral de equinácea en la estimulación de la inmunidad. *Medicina Holística*. n. 29, p. 68-72, 1992.
- NAPIMOGA, M.H.; YATSUDA, R. Scientific evidence for *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata* as a pharmacological tool. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 62, n. 7, p. 809-820, 2010. DOI: <https://dx.doi.org/10.1211/jpp.62.06.0001>.
- PANIZZA, S. *Plantas que curam: cheiro de mato*. São Paulo: IBRASA, p.117-118, 1997.
- PLESCHKA, S.; STEIN, M.; SCHOOP, R.; HUDSON, J.B. Actividad de un extracto de *E. purpurea* frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7. *Revista de Fitoterapia*, v. 9, n. 2, p. 115-124, 2009.
- RADOMSKI, M. *Buscando a nossa Farmacopeia. Guarapuava: RURECO, Brasil, 1999.*
- SANLIN, R. *Phytochemicals and antioxidants*. In: *Functional foods*. Springer, Boston, MA, 1994. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-2073-3_17.
- SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, M.A.; ZEPEDA-MORALES, A.S.M.; CARRERA-QUINTANAR, L.; VIVEROS-PAREDES, J.M.; FRANCO-ARROYO, N.N.; GODÍNEZ-RUBÍ, M.; ORTUÑO-SAHAGUN, D.; LÓPEZ-ROA, R.I. Alliin, an *Allium sativum* nutraceutical, reduces metaflammation markers in DIO mice. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 624, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/nu12030624>.
- SANTOS, R.L.; GUIMARÃES, G.P.; NOBRE, M.S.C.; PORTELA, A.S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu*, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>.
- SCHAPOWAL, A.; BERGER, D.; KLEIN, P.; SUTER, A. Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. *European Journal of Medical Research*, v. 14, n. 9, p. 406-412, 2009. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/2047-783X-14-9-406>.
- SEGER, R.; KREBS, E.G. The MAPK signaling cascade. *The FASEB Journal*, v. 9, n. 9, p. 726-735, 1995. DOI: <https://dx.doi.org/10.1096/fasebj.9.9.760133>.
- SEOL, G.H.; KIM, K.Y. Eucalyptol and its role in chronic diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 929, p. 389-398, 2016. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-41342-6_18.
- SHINADA, M.; AZUMA, M.; KAWAI, H.; SAZAKI, K.; YOSHIDA, I.; YOSHIDA, T.; SUZUTANI, T.; SAKUMA, T. Enhancement of interferon- γ production in glycyrrhizin-treated human peripheral lymphocytes in response to concanavalin A and to surface antigen of hepatitis B virus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 181, n. 2, p. 205-210, 1986. DOI: <https://doi.org/10.3181/0000629.1986.1810205>.



<https://dx.doi.org/10.3181/00379727-181-42241>.

SHARMA, M.; SHAWN, A.A.; SCHOOP, R.; HUDSON, J.B. Induction of multiple proinflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Research*, v. 83, n. 2, p. 165-170, 2009. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.009>.

SHARMA, S.M; ANDERSON, M.; SCHOOP, S.R.; HUDSON, J.B. Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine*, v. 17, n. 8-9, p. 563-568, 2009. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.042>.

SUNG, Y.Y.; YANG, W.K.; LEE, A.Y.; KIM, D.S; NHO, K.; YOUNG, S.K.; KIM, H.K. Tropical application of an ethanol extract prepared from *Illicium verum* suppresses atopic dermatitis in NC/Nga mice. *The Journal of Ethnopharmacology*, v. 144, n. 1, p. 151-159, 2012. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.042>.

VALE, N.B.A farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna

anestesiologia? *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Campinas, v. 52, n. 3, 2002. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000300013>.

WACKER, A.; HILBIG, W. Virus inhibition by *Echinacea purpurea*. *Planta Medica*, v. 33, n. 1, p. 89-102, 1978. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1097364>.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19), 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Acesso em: 11 set 2020.

WOELKART, K.; MARTH, E.; SUTER, A.; SCHOOP, R.; RAGGAM, R. B; KOIDL, C.; KLEINHAPPL, B. BAUER, R. Bioavailability and pharmacokinetics of *Echinacea purpurea* preparations and their interaction with the immune system. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 44, n. 9, p. 401-408, 2006. DOI: <https://dx.doi.org/10.5414/cpp44401>.